

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Nicol Schlezingerová

EEG koreláty neurodegenerativních onemocnění

EEG correlates of neurodegenerative disorders

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Mgr. Petr Telenský, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 10.1.2019

Podpis

Poděkování:

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování mému školiteli Mgr. Petru Telenskému Ph.D. za jeho cenné rady a pomoc, které mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnoval. Poděkování patří i mé rodině a přátelům za podporu a trpělivost při studiu.

Abstrakt:

V souvislosti se stárnutím populace je výskyt neurodegenerativních onemocnění stále častější. Pro jejich diagnostiku a rozlišení je potřeba v klinické praxi stanovit levnou a neinvazivní metodu jejich screeningu a včasné diagnostiky. Proto je potřeba najít markery, které umožňují sledovat rozvoj onemocnění a stanovit prognózu.

EEG koreláty přinášejí informace, které mohou být využity při diagnostice a prognóze neurodegenerativních onemocnění. Jednotlivé nemoci mají své specifické EEG abnormality, které úzce souvisí s jednotlivými fázemi nemoci. Jednotlivá onemocnění - Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba mají své specifické změny základních rytmů mozku, které korelují s motorickými a kognitivními změnami. Tato práce se zaměřuje na kvantitativní (qEEG) koreláty výše uvedených onemocnění.

Klíčová slova: mozek, nervová aktivita, EEG, kvantitativní analýza EEG, biomarker, konektivita, neurodegenerace, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba.

Abstract:

Due to the aging of the population, there is an increasing incidence of neurodegenerative diseases. In clinical practice there is a need to for a cheap and noninvasive method for screening and early diagnosis of neurodegenerative disorders. To this end, markers of disease progression and prognosis must be determined.

EEG correlates provide information that can be used in the diagnosis and prognosis of neurodegenerative disorders. Individual diseases have their specific EEG abnormalities that are closely related to different stages of the disease. Individual illnesses - Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease have their specific changes in the basic rhythms of the brain that correlate with motor and cognitive changes. This work focuses on the quantitative (qEEG) correlates of the above-mentioned diseases.

Key words: brain, neural activity, EEG, quantitative EEG analysis, biomarker, connectivity, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.

Seznam použitých zkratek

APP - amyloidový prekurzorový protein

AP – akční potenciál

AD – Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)

CNS – centrální nervová soustava

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EEG – elektroencefalografie

HD – Huntingtonova choroba (Huntington's disease)

IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál

EPSP – excitační postsynaptický potenciál

GABA – kyselina gama- aminomáselná

MCI – mírná kognitivní porucha (mild cognitive impairment)

PD – Parkinsonova choroba (Parkinson's disease)

PD-D – demence u Parkinsonovy choroby (Parkinson's disease dementia)

PD-MCI – mírná kognitivní porucha u Parkinsonovy choroby (mild cognitive impairment in Parkinson's disease)

qEEG – kvantitativní analýza EEG

REM – fáze spánku s rychlými očními pohyby (rapid eye movement)

Obsah

Seznam použitých zkratek	7
1. Úvod	11
2. Elektroencefalografie	11
2.1. Princip EEG.....	11
2.1.1. Typy zapojení.....	12
2.2. Hlavní EEG rytmy.....	14
2.1.2. Zpracování EEG signálu.....	16
2.1.3. Kvantitativní analýza EEG signálu	17
3. Neurodegenerativní onemocnění	19
3.1. Alzheimerova choroba.....	19
3.2. Parkinsonova choroba	20
3.3. Huntingtonova choroba.....	22
4. Kvantitativní EEG koreláty neurodegenerativních onemocnění	23
4.1. Koreláty Alzheimerovy choroby	24
4.2. Koreláty Parkinsonovy choroby	26
4.3. Koreláty Huntingtonovy choroby	28
5. Závěr	29
Seznam literatury.....	30

1. Úvod

Neurodegenerativní onemocnění výrazně ovlivňují kvalitu života člověka, proto je potřeba tyto nemoci zkoumat jak z hlediska jejich včasného zachycení, tak z hlediska prognózy nemoci v jednotlivých stádiích. Na toto zkoumání se využívají různé metody s různou mírou přesnosti či finanční náročnosti.

Ve své práci představím EEG jako metodu, která může být použita jako poměrně jednoduchý a levný nástroj pro včasnou diagnostiku neurodegenerativních onemocnění, ale také pro sledování průběhu nemoci. Přiblížím tři onemocnění: Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou a Huntingtonovou chorobou. Popíšu jejich biologickou podstatu, změny, které nastávají v jednotlivých stádiích onemocnění a jejich souvislost s kognitivními a motorickými projevy u pacientů. V poslední části shrnu dosavadní poznatky o kvantitativních EEG korelátech těchto tří onemocnění s důrazem na změny týkající se spektrálních výkonů a konektivity.

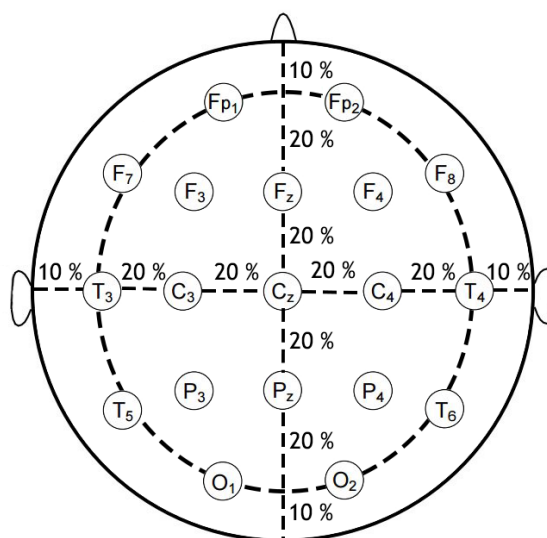
2. Elektroencefalografie

2.1. Princip EEG

Elektroencefalografie, zkráceně EEG, je neinvazivní metoda používaná k monitorování činnosti mozku včetně diagnostiky neurologických poruch. EEG snímá elektrickou aktivitu korových neuronů v oblasti skalpu. Měří elektrický potenciál, který vzniká sumací excitačních (EPSP) a inhibičních (IPSP) postsynaptických potenciálů a v menší míře samotným akčním potenciálem (AP). Pro takto vzniklou rytmickou aktivitu je podstatná vždy jen jistá malá skupina neuronů, které pracují synchronně pouze krátký čas a poté jsou vystřídány jiným společně aktivovanou skupinou neuronů (Blinowska & Durka, 2006).

Snímání elektrické aktivity mozku na povrchu hlavy se provádí prostřednictvím elektrod v určitých uspořádáních. Zpravidla se používají speciální EEG čepice s již zabudovanými elektrodami a po nasazení čepice se aplikuje gel, sloužící jako vodivé médium. Rozmístění elektrod se řídí ustálenými standardy, nejčastěji se jedná o mezinárodně uznávaný systém 10/20 (Obr. 1).

Označení elektrod je podle zkratk jednotlivých oblastí ve kterých jsou elektrody umístěny: F- frontální, Fp- frontopolární, P- parietální, T- temporální, O – okcipitální, C – centrální; následované indexy čísel, kdy sudá čísla jsou na pravé straně, lichá čísla na levé a písmeno z značí zero (nula), tedy elektrody ve střední linii (Klem et al., 1958).

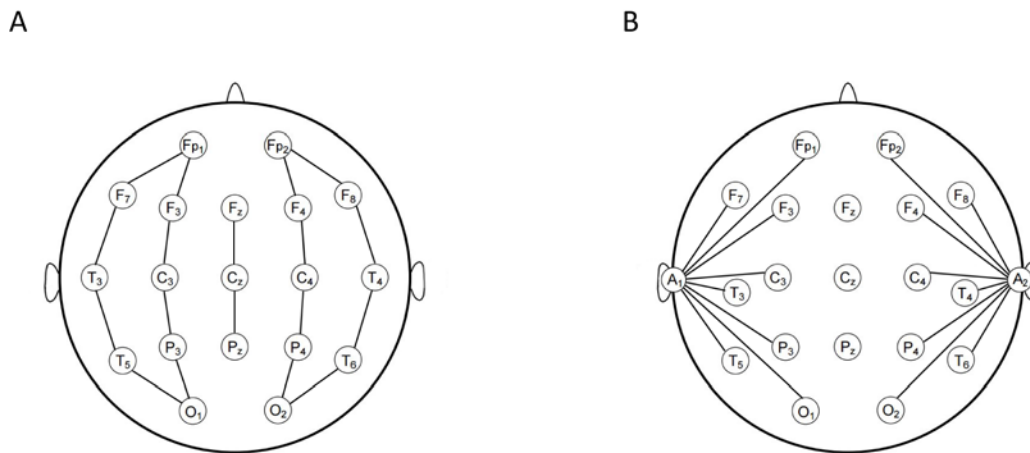


Obr 1: Rozmístění elektrod podle mezinárodního systému 10/20. Symetrické rozložení podle vzájemné procentuální vzdálenosti elektrod od sebe. Elektrody jsou označeny pomocí písmenných a číselných zkratk. Písmena představují jednotlivé oblasti mozku, ve kterých je elektroda umístěna. Čísla jsou sudá na pravé straně, lichá na levé a „z“ značí zero (nula). Upraveno dle Teplan, 2002.

2.1.1. Typy zapojení

Montážní mapy elektrod představují jejich různé způsoby umístění a zapojení pro měření potenciálových rozdílů mezi elektrodami na hlavě. Typy zapojení elektrod jsou v určených systematických vazbách, nejvíce rozšířené jsou dva způsoby zapojení: bipolární a referenční, jejich výhodou je dobrý poměr signálu a šumu.. U bipolárního zapojení (Obr.2A) se měří potenciálové rozdíly mezi sousedními elektrodami bez referenční elektrody. Výhodou je přesnější lokalizace potenciálové změny v sousedních elektrodách, nevýhodou je, že může docházet ke zkreslení frekvence vln. V referenčním zapojení (Obr.2.B) se používá propojení elektrod se společnou referenční elektrodou (nacházející se na ušních lalůčkách). Tohoto zapojení se často používá při zaznamenání potenciálu se širokou distribucí, avšak určitým rizikem může být

zachycení mozkové aktivity samotnou referenční elektrodou (Millett et al., 2015). Jako další detekce lokalizovaných zdrojů neuronových proudů se používá i tzv. Common average reference, založena na průměru rozdílů napětí mezi elektrodou a průměrem všech zbývajících elektrod (Blinowska & Durka, 2006). Je důležité pečlivě zvážit typ zapojení podle designu plánované studie i z důvodu, že měření funkční konektivity je více ovlivněno výběrem zapojení (van Diessen et al., 2015) Vybraný způsob elektrodového zapojení může mít dopad na získaná data (Trambaiolli et al., 2011).

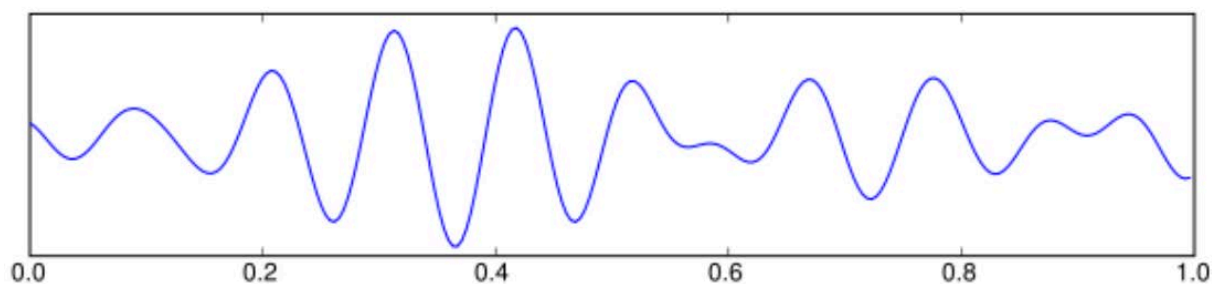


Obr 2. Typy zapojení elektrod. Bipolární zapojení elektrod (A) a referenční zapojení elektrod (B). Upraveno dle Teplan, 2002.

2.2. Hlavní EEG rytmy

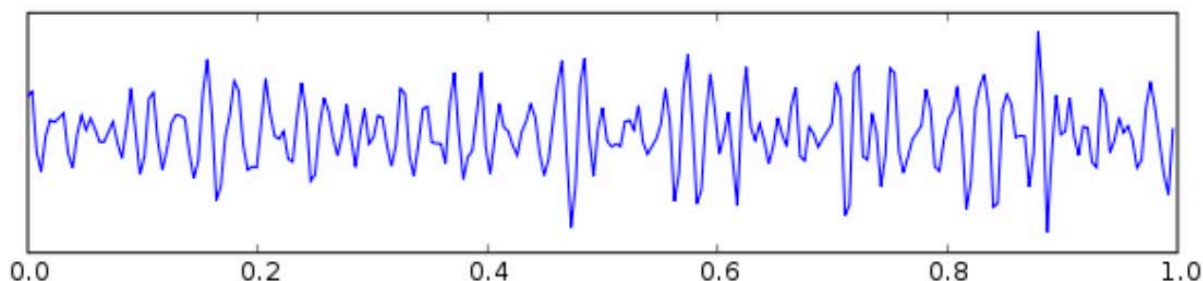
U EEG rytmů se většinou rozlišují 4 základní frekvence. Jedná se o alfa frekvenci (8-13 Hz), beta frekvenci (13-40 Hz), theta frekvenci (4-8 Hz) a delta frekvenci (0,1-4 Hz). Je možné narazit i na rozdělení o 5 frekvencích, kde se beta frekvence upraví do nižšího rozmezí a přidá se gama, která se pohybuje od 30 do 100 Hz. Gama frekvence se spojuje se zpracováním informací (Kumar & Bhuvanewari, 2012, Blinowska & Durka, 2006)

Alfa aktivita je nejvýraznější v bdělém, relaxovaném stavu, když jsou oči zavřené. Mizí při otevření očí nebo naopak při ospalosti. Je pozorována v posteriorních oblastech. (Kumar & Bhuvanewari, 2012). Její typický průběh je zobrazen na Obr. 3



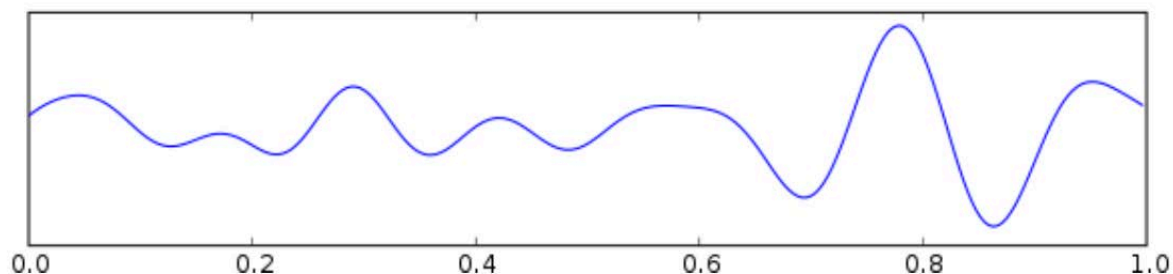
Obr 3. Příklad EEG alfa aktivity v intervalu 1s. Převzato z Núñez, 2011.

Beta aktivita je v bdělém stavu při otevřených očích a nacházet by se měla frontocentrálně. Je výraznější při myšlení, plánování, či rozhodování. Obecně s vyšším věkem přibývá a u žen je více (Kumar & Bhuvanewari 2012; Hartikainen et al., 1992). Její typický průběh je zobrazen na Obr. 4.



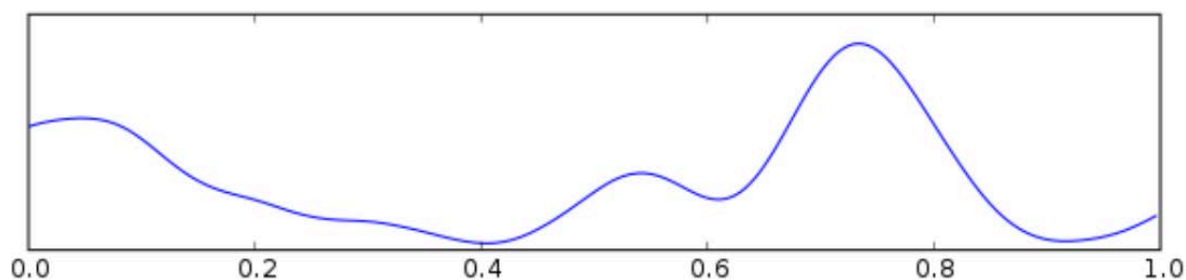
Obr 4. Příklad EEG beta aktivity v intervalu 1s. Převzato z Núñez, 2011.

Theta aktivita mívá původ v thalamické oblasti. Je často pozorována ve stavu hluboké meditace a také je spojována s paměťovými procesy (Klimesch, 1996; Kumar & Bhuvaneswari, 2012). Její typický průběh je zobrazen na Obr. 5.



Obr 5. Příklad EEG theta aktivity v intervalu 1s. Převzato z Núñez, 2011.

Aktivita delta se objevuje jako dominantní rytmus v posteriorní oblasti u malých dětí a je také patrná během spánku, nejvíce v hlubokém spánku. Abnormální je jeho nález u dospělých, kteří jsou v bdělém stavu (Kumar & Bhuvaneswari, 2012; Klimesch, 1996). Její typický průběh je zobrazen na Obr 6.

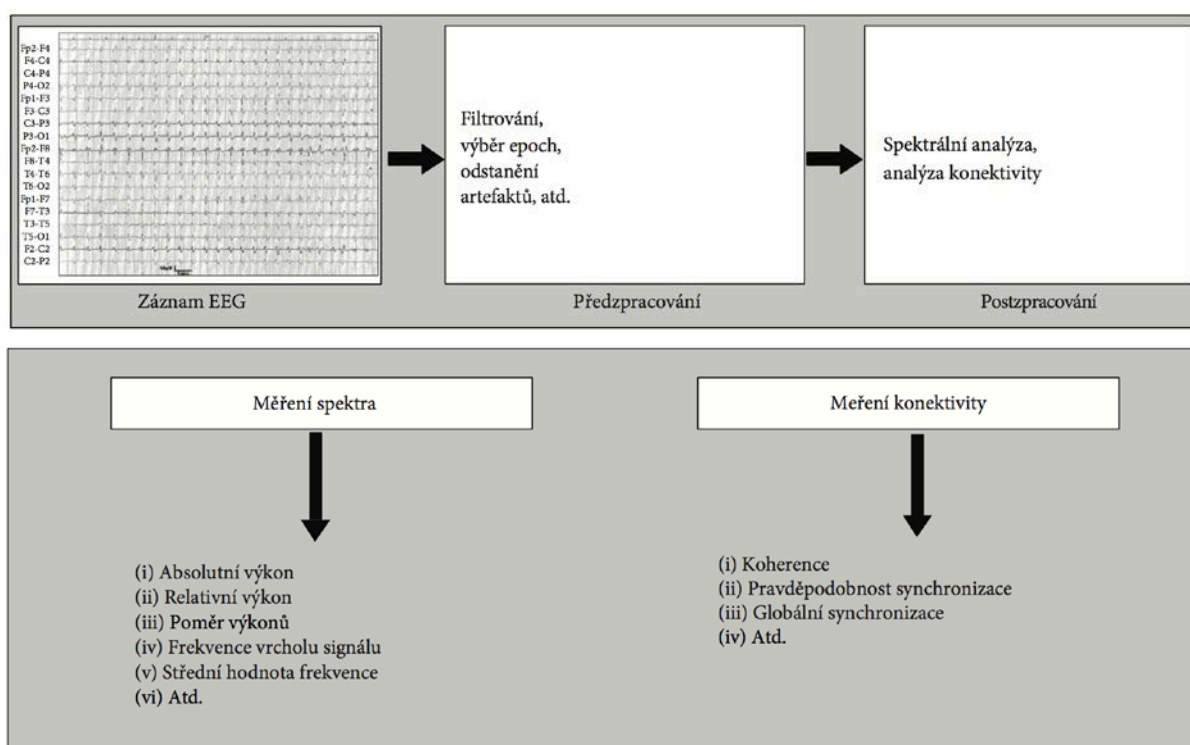


Obr 6. Příklad EEG delta aktivity v intervalu 1s. Převzato z Núñez, 2011.

V EEG zdravého člověka se objevují všechna frekvenční pásma, ale při různých stavech vědomí a případných patologiích se jejich výkon a výskyt mění.

2.1.2. Zpracování EEG signálu

Počítačové zpracování získaného EEG signálu je složitý víceúrovňový proces, (Obr. 7). začínající tzv. předzpracováním daného signálu. V této fázi je důležité co nejvíce odfiltrovat šum a různé artefakty. Artefakty jsou signály, které nejsou generované kortexem. Můžeme je rozdělit na fyziologické, které vytváří sám pacient, a nefyziologické, které vychází z technického vybavení či prostředí. Mezi fyziologické zdroje artefaktů se řadí pohyb hlavy, mrknutí, pohyb očí, srdeční činnost či pocení (Winkler et al., 2011). Nefyziologické artefakty mohou být způsobeny například špatnou přilnavostí elektrody na kůži, kabelem elektrody, elektrickým šumem z okolí nebo vlastním EEG přístrojem (Teplan, 2002).



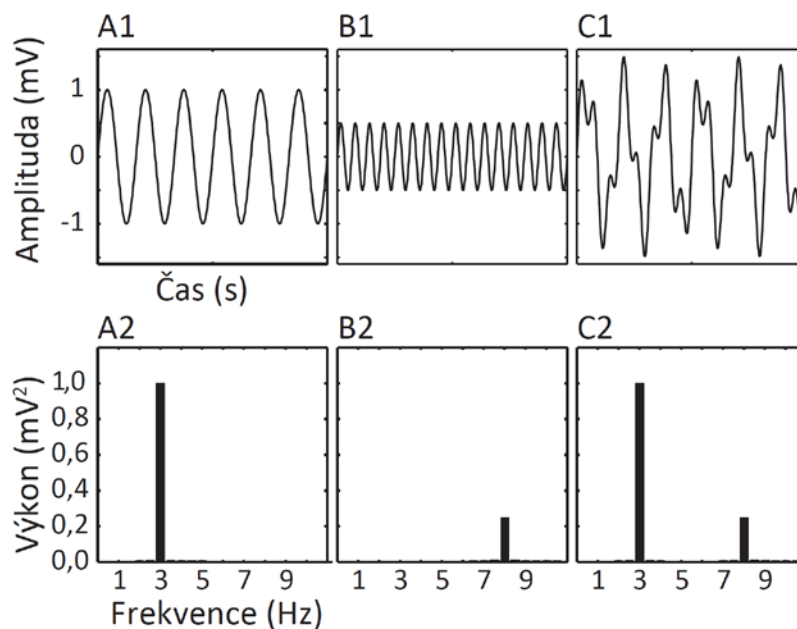
Obr 7. Postupnost kroků při zpracování EEG záznamu. Odstranění rušivých artefaktů a výběr vhodných filtrů pro následné analytické vyhodnocení. Typy možných výstupů zpracování signálu. Upraveno dle Cozac et al., 2016.

Dále je také třeba odfiltrovat šum, který by mohl zakrývat mozkové aktivity, které se snažíme pozorovat. Pro filtraci jsou k dispozici různé filtry. Pokud chceme ze signálu odfiltrovat vysoké frekvence, použijeme low-pass filter. Naopak, high-pass filter

se používá, chceme-li odfiltrovat frekvence nižší než námi zvolený práh. Do rozsahu frekvencí, které nám narušují záznam, patří i předvídatelné, úzce vymezené signály jako je 50Hz frekvence (Evropa) nebo 60Hz frekvence (USA) indukované elektrickým vedením. Na jejich eliminaci lze použít tzv. notch filter (Marcuse, 2016).

2.1.3. Kvantitativní analýza EEG signálu

Další fází analýzy signálu je jeho zpracování za pomoci analýzy časových řad. Většina těchto analýz je založena na použití různých variací Fourierovy transformace. Výstup je v časové nebo frekvenční doméně (Obr 8).



Obr 8. Příklady výstupů Fourierových transformací. Dvě sinusoidy o frekvenci 3 Hz a 8 Hz (A1 a B1) a jejich součet (C1) mají Fourierovo spektrum, které může být vyjádřeno jako graf zobrazující frekvenci (osa x) a odpovídající spektrální výkon (osa y) na (A2, B2 a C2). Frekvence sinusoidy je vyjádřena pozicí na ose x a amplituda pak na ose y. Upraveno dle Cohen, 2014.

Ve specializovaných softwarových nástrojích (např. Matlab) je možné obtížně interpretovatelný EEG záznam např. rozložit spektrální analýzou do jednotlivých frekvenčních pásem a kvantifikovat spektrální výkony (Kumar & Bhuvaneswari, 2012; Nunez, 2017). Stále častější používání kvantitativního zpracování EEG signálu (qEEG)

umožňuje kromě spektrálních výkonů získat i další parametry, jako je např. dominantní frekvence, aktivita absolutní či relativní, či průměrná frekvence EEG v rámci kmitočtového pásma (Cozac et al., 2016)

Pomocí EEG lze také zkoumat síťové propojení a funkční vztahy různých oblastí mozku, sledováním jejich synchronní neurální aktivity. Díky měření korelátů funkční konektivity je možné rozeznávat aktivní mozkové oblasti s podobnou frekvencí a fází což nám umožňuje lépe porozumět, jaké oblasti jsou zapojeny ve zpracování motorických a senzorických odpovědí či v emočních procesech.

K analýze získaných dat je využíván statistický způsob měření u synchronní mozkové aktivity. Způsobů je více, často se používá koherence, která zjišťuje detekovatelný signál v rozmezí vybraného frekvenčního pásma mezi prostorově vzdálenými elektrodami. Pokud signály z dvou mozkových regionů signifikantně korelují, jsou koherentní a značí se 1. V opačném případě je to 0. U regionů, které vykazují největší podobnosti se předpokládá, že jsou nejvíce funkčně propojené. Je tak možné sledovat souvislost různé míry nervové dynamiky s funkčním mozkovým stavem, který je ovlivněn neuropatologií (Greenblatt et al., 2012).

3. Neurodegenerativní onemocnění

Neurodegenerace označuje široké spektrum neurologických poruch, přičemž jsou to onemocnění různorodého charakteru. Jejich základními rysy jsou ztráty neuronových populací, atrofie či patologické začlenění proteinů v různých oblastech centrálního nervového systému. Klinické projevy těchto onemocnění jsou rozmanité, od poruch paměti až po postupnou ztrátu schopnosti se pohybovat či mluvit. V konečných stádiích je společným znakem neschopnost pacientů postarat se o sebe bez cizí pomoci.

Protože etiologie není zatím dostatečně prozkoumána, léčba je zaměřená spíše na potlačení symptomů onemocnění s cílem zpomalení až zastavení neurodegenerativního procesu. Riziko vzniku a projevu se obvykle zvyšuje s věkem.

Příkladem neurodegenerativních nemocí jsou Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease AD), Parkinsonova choroba (Parkinson's disease PD), Huntingtonova choroba (Huntington's disease HD), Amyotrofická laterální skleróza či Demence s Lewyho tělísky a mnoho dalších (Yacoubian, 2016). Tato kapitola se bude dále věnovat prvním třem jmenovaným a jejich biologické podstatě.

3.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (AD) je ireverzibilní neurodegenerativní onemocnění a jedná se o jednu z nejčastějších forem demence. Podle odhadů z minulých let se jedná o 60 - 70% všech případů demence. Na tuto nemoc zatím neexistuje účinná léčba, v současnosti však máme mnoho léků, jako například inhibitory cholinesteráz, které pomáhají oddálit symptomy a rozvoj tohoto onemocnění (Duthey, 2013).

Klinický obraz choroby se dá rozdělit do několika fází. V preklinické fázi, která může trvat i několik let, pacienti neprojevují symptomy. V další etapě, která je známá jako mírná kognitivní porucha (Mild cognitive impairment MCI), ještě není výrazně ovlivněn pacientův každodenní život. Začínají se však projevovat výpadky krátkodobé paměti. V pozdějších stádiích dochází k výraznému poškození dalších kognitivních funkcí. Pacienti mohou mít například problémy s mluvou, s pochopením informací a s učením. Mohou se přidávat změny v kognici, až dojde k úplnému rozkladu osobnosti a ke konci

nemoci pak nastává demence. Pacienti už jsou neschopni se sami o sebe postarat a vyžadují nepřetržitou péči (Alberdi et al., 2016).

Při Alzheimerově chorobě dochází k výraznému poškození centrálního acetylcholinergního systému a snížení synaptické plasticity. Mozek atrofuje, a to jak zmenšováním velikosti neuronů, tak i snižováním jejich počtu. Jedná se především o mozkovou kůru hipokampální oblast (Selkoe, 1991).

Příčina vzniku Alzheimerovy nemoci není dosud objasněna. Zřejmě je způsobena složitými interakcemi mezi různými genetickými, epigenetickými a environmentálními faktory (Ibáñez et al., 2013). Jedna z nejčastějších teorií je, že k rozvoji nemoci přispívá hromadění a ukládání nerozpustných shluků proteinu beta-amyloidu a vytváření intraneuronálních neurofibrilárních klubíček (Hardy & Higgins, 1992), ani tato však není stoprocentně potvrzena (Morris et al., 2014).

Beta-amyloid je peptid, který vzniká, když je transmembránový amyloidový prekurzorový protein (APP) štěpen beta a gama sekretázou na delší fragmenty o 42 i více aminokyselinách. Produkty štěpení beta a gama sekretázou jsou nerozpustné, a navzájem se spojují ve fibrily, které se pak srážejí v extracelulárních prostorech, kde se agregují v beta-amyloid. Agregovaný beta-amyloid vytváří neuritické (senilní) plaky, kolem kterých dochází k neurodegeneraci, odumírání neuronů. Toxicita beta-amyloidu také ovlivňuje degeneraci intraneuronálního tau-proteinu (Hardy & Selkoe, 2002)

Tau protein je rozpustný protein asociovaný s mikrotubuly (Drubin & Kirschner, 1986). Stupeň jeho fosforylace ovlivňuje jeho funkci ve stabilizaci mikrotubulu, což může vést ke zhoršení axonálního transportu. To má za následek retrogradní degeneraci, projevující se demencí (Iqbal et al., 2005). U pacientů s Alzheimerovou chorobou je tau protein hyperfosforylovaný, agreguje a tvoří neurofibrilární klubíčka tzv. „tangles“ (Grundke-Iqbal et al., 1986), přičemž počet takto vytvořených klubíček může korelovat se stupněm demence (Arriagada et al., 1992).

3.2. Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění, jehož hlavními rysy jsou výrazné neuropatologické změny, postihující řadu částí mozku. Podstatou onemocnění je postupná degenerace dopaminergních neuronů v oblasti substantia nigra, spojená s klesající hladinou dopaminu v systému bazálních ganglií. U postiženého se to

projevuje zejména poruchami regulace motoriky. Poškození může nastat i u jiných neurotransmiterů, jako jsou GABA či acetylcholin, a projeví se symptomaticky většinou až v pozdějších stádiích nemoci. Etiologie onemocnění není známá, usuzuje se o genetických predispozicích i vnějších vlivech. Z důvodu multifaktoriální etiologie zatím nebyl nalezen lék, který by úplně zastavil postup nemoci (Williams-Gray & Paul, 2018; Růžicka, 2006) .

Typickými znaky tohoto onemocnění jsou motorické problémy jako je bradykinese čili zpomalení pohybů, třes, rigidita a v neposlední řadě také posturální poruchy. U Parkinsonovy choroby jsou však v různé míře přítomny také problémy nemotorické. Jedná se o poruchy čichu a chuti, spánkové problémy a demenci, projevující se poruchami kognitivních funkcí, zejména paměti a pozornosti. Z psychických změn je nejčastější deprese (Chaudhuri et al., 2006; Williams-Gray & Paul, 2018)

PD se podle Braaka (Braak et al., 2003) dělí na 6 stádií. Stádia 1-2 jsou pre-symptomatická, projevující se postižením čichu a změnou v REM fázi spánku. U stádia 3-4 se projevuje progresse onemocnění v substantia nigra a další jádrech středního mozku a předního mozku. Tato stádia ještě organismus dokáže částečně kompenzovat zvýšeným uvolňováním dopaminu ostatními receptory. V závěrečné fázi, stádia 5-6, se už rozvíjejí typické klinické příznaky onemocnění (Braak et al., 2004).

K potvrzení konečné diagnózy se vedle klinických příznaků používá test na ověření reakce na dopaminergní podnět. Pozoruje se, zda po podání testovací látky dojde ke změně motorických příznaků. Jako testovací látky se používají prekurzor dopaminu nebo agonisté dopaminu. Tyto látky se také používají při léčbě, protože na rozdíl od dopaminu lehce prostupují hematoencefalickou bariérou. Nejpoužívanějším symptomatickým lékem u PD je prekurzor dopaminu L-DOPA, která výrazně prodloužila délku dožití pacientů. V důsledku progresse onemocnění a menší kapacity systému ukládání dopaminu však účinnost tohoto léku časem klesá a objevují se také vedlejší účinky léků (Růžicka, 2006; Williams-Gray & Paul, 2018). Vedle lékové formy se při léčbě symptomů standardně používá také hluboká mozkové stimulace, založená na vysokofrekvenční stimulaci oblasti subthalamického jádra (Limousin et al., 1998).

3.3. Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba (HD) je neurodegenerativní onemocnění ovlivněné genetickými faktory, přičemž se jedná o onemocnění autozomálně dominantně dědičné. Jde o genetickou mutaci, jejíž podstatou je zvýšení počtu opakování C-A-G tripletů (cytosin-adenin-guanin), které kódují glutamin, na 40 a více repeticí. Jedná se o mutaci proteinu huntingtin, jehož funkce stále není detailně prozkoumána. (Vonsattel & DiFiglia, 1998). Ovlivňuje např. buněčný transport a synaptický přenos a přisuzují se mu také vlastnosti anti-apoptotické (Li & Li, 2004)

Typickými znaky nemoci, objevujícími se u klasické formy kolem 40. roku života, jsou problémy s hybností, především chorea (mimovolní pohyby) v počátečních stádiích a dystonie (mimovolné trvalé kontrakce svalových skupin) v pozdějších stádiích nemoci. Dále jsou to také kognitivní deficity, pozorovány jsou problémy s komunikací a artikulací, snížení pozornosti a poruchy paměti a demence. Projevují se i psychické poruchy jako např. problémy s rozpoznáváním emocí a změny chování (Paulsen et al., 2001; Rosenblatt & Leroi, 2000). Progrese Huntingtonovy nemoci je nezvratná a pacienti jsou odkázáni na péči okolí. V současnosti ji nelze léčit, pouze zmírnit symptomy, podobně jako u Parkinsonovy choroby (Wyan et al., 2017).

Neuropatologické změny v CNS se týkají hlavně oblasti striata. V raných stádiích se jedná o úbytek tzv. středně velkých ostnitých neuronů obsahujících neuromediátory GABA a enkefaliny. Jejich úbytek způsobuje choreu. V pozdějších stádiích se úbytek vztahuje i na neurony obsahující GABA a substanci P, což způsobuje svalovou dystonii (Reiner et al., 1988).

Diagnóza HD se stanovuje na základě přítomnosti projevů motorických, kognitivních či psychických poruch, přičemž se prověřuje také rodinná anamnéza nemocného. Spolehlivým diagnostickým ukazatelem nemoci jsou DNA testy, které prokážou existenci genetické mutace (Paulsen et al., 2008).

4. Kvantitativní EEG koreláty neurodegenerativních onemocnění

Při zkoumání neurodegenerativních onemocnění je možné s pomocí kvantitativních EEG korelátů sledovat možné EEG abnormality a jejich korelace s kognitivními a motorickými funkcemi u postižených pacientů. S pomocí qEEG lze s vysokou mírou spolehlivosti rozlišovat pacienty s neurodegenerací od zdravých kontrol (Babiloni et al., 2016) nebo i jednotlivá neurodegenerativní onemocnění mezi sebou (Bonanni et al., 2008; Gawel et al., 2009).

Studie pojednávající o elektroencefalografii v roli možného biomarkeru v oblasti neurodegenerativních chorob zkoumají povětšinou změny základních rytmů alfa, beta, theta, delta. Roli gamma frekvence většina studií nezkoumá, z důvodu jejího vysokého hraničního rozmezí.

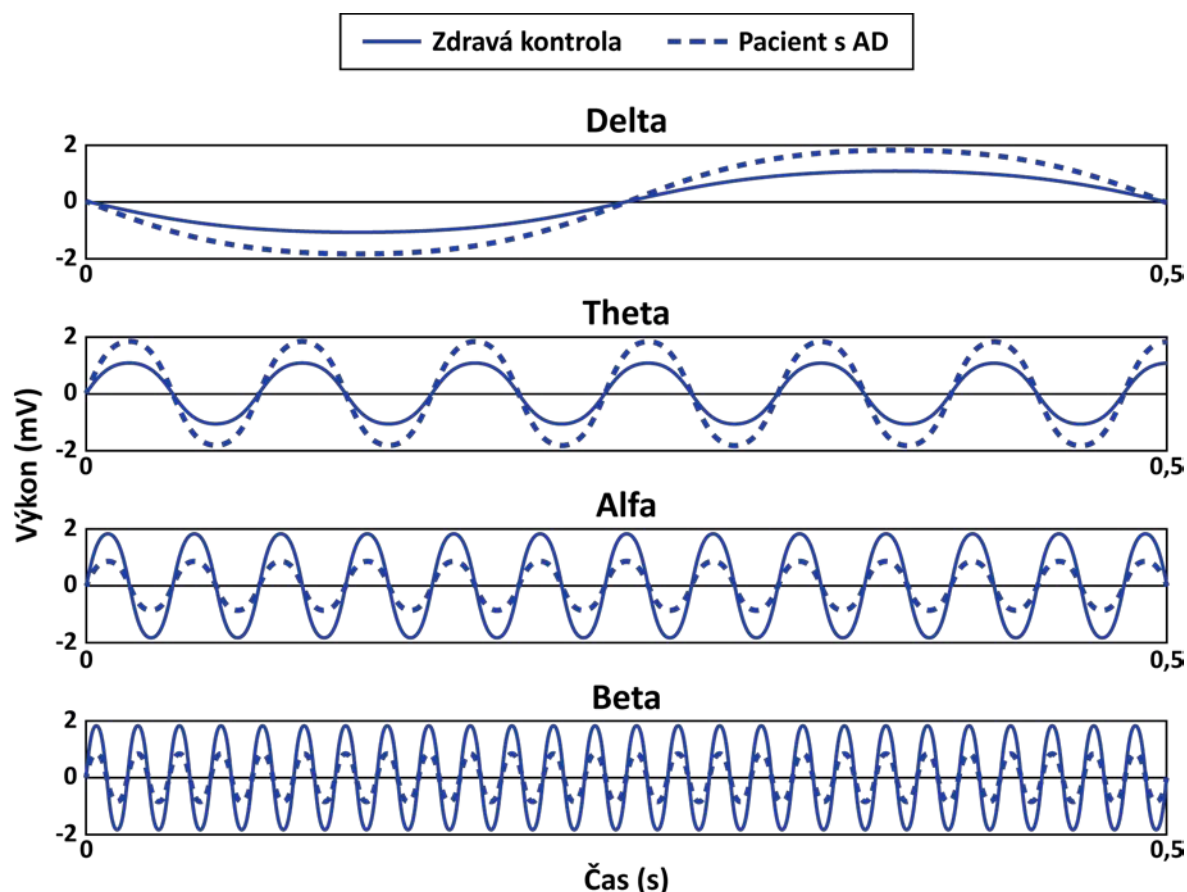
Výzkumy se snaží najít vhodné qEEG koreláty pro možnou včasnou diagnostiku i koreláty jednotlivých stádií nemoci. Jednotlivá měření se zaměřují hlavně na změny výkonových spekter, snížené synchronizace mozkové aktivity nebo různé kombinace kvantitativních parametrů.

4.1. Koreláty Alzheimerovy choroby

Rozlišit mezi normálním přirozeným stárnutím, které také přináší kognitivní obtíže a ranými příznaky Alzheimerovy choroby bývá diagnostický problém. Pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI), která je považována za mezistádium, které však nemusí přejít v Alzheimerovu chorobu, mají větší riziko progresu (Flicker et al., 1991).

U pacientů s MCI, u kterých byla zaznamenána progresu do AD, byl vyšší theta výkon (Prichep et al., 2006) a nižší alfa výkon, který i koreloval s horšími výsledky v testech sledující stav kognice (Luckhaus et al., 2008). U pacientů s MCI, u kterých se Alzheimerova choroba dále nerozvíjela tomu tak nebylo. Také se poukázalo na to, že změny v beta frekvenci by mohly být indikátorem změn směrem k AD (Poil et al., 2013).

S počátečním stádiem Alzheimerovy choroby (AD) bývá spojena hlavně zvýšená theta aktivita (Czigler et al., 2008; Penttilä et al., 1985; Prichep et al., 1994; Soininen et al., 1991). S tím, jak nemoc postupuje se objevuje tzv. EEG slowing, neboli zvýšení relativního výkonu pásem s nižší frekvencí proti pásmům s vyšší frekvencí (Obr.9). Jedná se o zvýšení theta a delta aktivity, společně se snížením alfa a beta aktivity (Brenner et al., 1988; Coben et al., 1985; Czigler et al., 2008). Předpokládá se, že je to způsobeno velkou ztrátou cholinergní inervace (Spehlmann & Norcross, 1982).



Obr. 9 EEG slowing u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Lze vidět zvýšení výkonu v delta a theta pásmu a snížení výkonu v alfa a beta pásmu ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Převzato a upraveno podle Nimmrich et al., 2015

Dále je také pozorováno, že komplexita EEG signálu je při Alzheimerově chorobě snižena (Hornero et al., 2009; Jelles et al., 2008). Snižená komplexita signálu je zřejmě způsobena masivním úbytkem neuronů, který má za následek sníženou konektivitu v kortikálních mozkových oblastech. O AD se mluví jako o tzv. disconnection syndromu, což znamená, že u dlouhých kortikálních spojů dochází k porušení jejich struktury i funkce (Leuchter et al., 1992). Podle některých autorů jsou EEG slowing a ztráta komplexity na sobě závislé fenomény (Dauwels et al., 2011).

K EEG abnormalitám se řadí ještě ztráta synchronicity, která je pozorována jak u MCI, tak u AD pacientů (Stam et al., 2003; Uulhas & Singer 2006; Dauwels et al., 2010). Vzhledem k rozmanitosti přístupů k analýze funkční konektivity však nejsou výstupy jednotlivých studií srovnatelné. Bylo by proto potřeba sjednotit a stanovit optimální metodu následné analýzy signálu EEG.

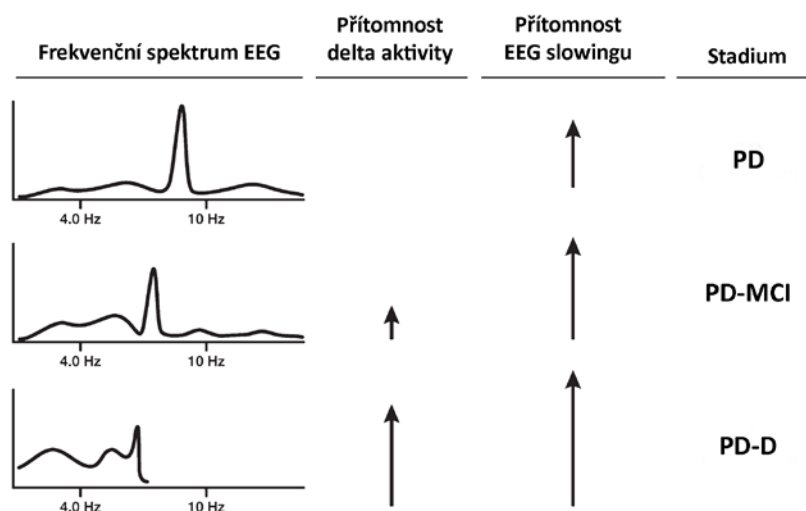
4.2. Koreláty Parkinsonovy choroby

Podobně jako u AD jsou hlavními, několikrát potvrzenými koreláty EEG, zvýšená theta a delta aktivita a snížena aktivita alfa a beta - tedy tzv. EEG slowing (Soikkeli et al., 1991; Neufeld et al., 1994; Caviness et al., 2007; Klassen et al., 2011). Ten je přítomen u pacientů PD s demencí (PD-D) i u PD pacientů bez ní (PD), přičemž u pacientů s demencí je výraznější (Soikkeli et al., 1991).

Další práce odhalily výrazný rozdíl i při srovnání se zdravými kontrolami, které se věkově shodují se sledovanými pacienty a zjistilo se, že EEG slowing může být detekován na všech elektrodách a odpovídá postupu nemoci podle konceptu Braaka, což znamená, že EEG slowing koreluje s progresí nemoci (Serizawa et al., 2008; Morita et al., 2009).

Caviness et al. (Caviness et al., 2007) ve své studii přidali kategorii pacientů s mírnou kognitivní poruchou (PD-MCI), statusem představujícím přechod mezi PD bez kognitivních poruch a PD-D. Naměřený EEG slowing odpovídal očekáváním autorů a postupoval ve směru od kognitivně normálního PD až po stádium s demencí. Signifikantní změny byly pozorovány mezi PD a PD-MCI v pásmu theta, které by tedy mohlo být spojováno s včasnými kognitivními změnami. Mezi PD-MCI a PD-D se signifikantně změnil výkon v delta a alfa pásmu a mohou být tedy více změněné v přechodu do demence. Zvýšení delta pásma i v dlouhodobém pozorování vykazovalo největší korelaci se zhoršením kognice u neuropsychologických testů (Obr. 10) (Caviness et al., 2015)

Dalším relevantním EEG biomarkerem, který by mohl predikovat vznik demence u PD pacientů, se jeví měření tzv. dominantní frekvence (případně background rhythm frequency), což je frekvence s největšími oscilacemi mezi 4-13 Hz. Soudí se, že je citlivá na včasné změny v kognici, konkrétně její zpomalení předpovídá zvýšené riziko kognitivního zhoršení a přechodu do fáze demence (Klassen et al., 2011; Caviness et al., 2015; Caviness et al., 2016; Arnaldi et al., 2017).



Obr. 10 Zobrazení možných korelací mezi EEG frekvenčním spektrem, EEG slowingem a klinickým stádiem nemoci. S postupující nemocí od stádií PD přes PD-MCI až po PD-D je zvýšený jak EEG slowing i delta aktivita. Převzato a upraveno podle Caviness et al., 2015

V interpretaci vztahu mezi qEEG a změnami motorických funkcí nedosahují jednotlivé práce shody v závěrech. Sledování EEG s motorickými funkcemi jsou však obecně méně prozkoumané než je tomu v případě kognitivních funkcí. Některé studie nezaznamenaly žádné korelace (Babiloni et al., 2011), u jiných pak korelace nemohly být pozorovány z důvodu malého počtu pacientů ve studii (Neufeld et al., 1994).

Signifikantnější korelace byly nalezeny ve studiích Mority a kol. (Morita et al., 2009; Morita et al., 2011), které zaznamenaly vztah mezi postupujícím EEG slowing a progresí motorického zhoršení podle Hoehn a Yahrn škály, používané pro popis postupujících příznaků Parkinsonovy nemoci.

Studie sledující konektivitu u PD doposud používaly jiné metody, jako např. magnetoencefalografii či magnetickou rezonanci. Nicméně z nedávné doby je i studie (Hassan et al., 2017), popisující zhoršení kognice u pacientů s PD společně se snižující se konektivitou měřenou pomocí EEG. Poukazuje hlavně na ztrátu konektivity mezi frontální a temporální oblastí, což by mohlo sloužit jako možný relevantní marker pro zhoršení kognice.

4.3. Koreláty Huntingtonovy choroby

V dostupných studiích jsou EEG koreláty u Huntingtonovy choroby (HD) poměrně různorodé. Při sledování změn v oblasti frekvenčních pásem autoři nejkonzistentněji poukazují na snížení alfa aktivity jak v některých (Streletz et al., 1990; Bylsma et al., 1994; Painold et al., 2010) nebo dokonce ve všech oblastech (Painold et al., 2011).

Snížená alfa aktivita byla navrhována jako možný korelát zhoršené kognice (Bylsma et al., 1994). Jsou studie, které s tímto návrhem souhlasí, a poukazují na její možnou roli i při motorickém zhoršení (Painold et al., 2010), ale i takové, které naopak korelace nenašly (De Tommaso et al., 2003). Snížená alfa aktivita se zdá být klíčová i u jedinců s mutací huntingtinu, kteří jsou považováni za zdravé v tzv. preklinické formě (De Tommaso et al., 2003; Ponomareva et al., 2014; Van Der Hiele et al., 2007). Uvažuje se tak, že by snížená alfa aktivita mohla být významným markerem od preklinické fáze až do pozdnějších stádií nemoci (Painold et al., 2011)

Co se týče dalších frekvenčních pásem, tak theta aktivita byla popsána snížená (Bylsma et al., 1994; Ponomareva et al., 2014) i zvýšená (De Tommaso et al., 2003; Streletz et al., 1990). Na potvrzení její možné role jak při kognitivních problémech, tak i motorickém zhoršení, je tedy třeba dalších výzkumů.

Snížená beta aktivita byla naměřena ve všech oblastech, kromě okcipitální (Painold et al., 2011). Autoři uvažují, že se tak děje na základě ztráty cholinergních a glutamatergických neuronů v průběhu postupu nemoci.

Zvýšená delta aktivita, hlavně v prefrontální oblasti, je vnímána jako možný ukazatel vážnosti nemoci (Bylsma et al., 1994; Painold et al., 2010, 2011; Piano et al., 2017).

V dřívějších studiích bývaly limitací hlavně malé počty probandů - býval většinou okolo šestnácti pacientů. V posledních letech však studie už mívají až padesát a více pacientů a díky tomu jsou jejich závěry spolehlivější. Pro definitivní potvrzení hypotézy, že snížená alfa aktivita by mohla být důležitým markerem nemoci od preklinické fáze až do pozdnějších stádií nemoci, jsou však také potřeba studie s větším rozdělením stádií kognitivního stavu pacientů.

5. Závěr

EEG je moderní, neinvazivní, cenově dostupná možnost diagnostiky, s velkými předpoklady sloužit jako biomarker fyziologických i patofyziologických procesů lidského mozku. S pomocí kvantitativní EEG jako biomarkeru bychom mohli být schopni identifikovat změny u neurodegenerativních chorob v raném stadiu a bylo by možné cílit případnou léčbu v čase, kdy je nejúčinnější. Dává také prostor pro spolehlivější prognózu a objektivní sledování progresu jak v kontextu klinické praxe, tak i v klinických studiích.

Protože EEG je široce rozšířená metoda, existuje tak množství studií zabývajících se mnoha aspekty u konkrétních onemocnění. Intenzivní výzkum qEEG je prováděn zejména u Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy choroby. U Huntingtonovy choroby, kde kvůli dřívější limitaci počtem pacientů stále probíhá zkoumání základních frekvenčních změn.

Zdá se, že EEG slowing (neboli snížení relativního výkonu pásem alfa a beta a zvýšení relativního výkonu pásem theta a delta) má potenciál stát se obecným markerem u neurodegenerativních chorob. Je pozorován jak u Alzheimerovy, tak i Parkinsonovy choroby a výsledky dosavadních studií naznačují, že časem může být prokázán také u Huntingtonovy choroby.

Oblast sledování konektivity pomocí EEG se zdá být na vzestupu, hlavně pak její pozorování ve spojitosti s nemotorickými změnami. Pro možnou větší přehlednost při zkoumání jejich klinické použitelnosti by však bylo potřeba stanovit optimální metodu následné pokročilé analýzy signálu EEG.

Jako nevýhoda EEG se jeví náchylnost k artefaktům, které mohou ovlivňovat záznam. Nedostatkem je také chybějící standardizace, která činí srovnávání a přehlednost mezi studiemi obtížnější. Ať už se jedná o variabilitu možností analýzy signálu EEG či vymezení rozhraní základních frekvencí. Složitější situace je také u korelace EEG nálezů s různými kognitivními a neuropsychologickými testy. Není ustanoven standardní test či baterie testů, které by se mohly používat jako norma ve zkoumání kognice.

EEG se nestále rozvíjí díky výpočetní technice a přístrojové technologii i díky novým přístupům k analýze dat. Proto má tato oblast, i přes zmiňované nevýhody, velký potenciál pro další rozvoj.

Seznam literatury

- Albert, M. S., Dekosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer ' s disease : Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer ' s Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, (April), 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Arnaldi, D., De Carli, F., Famà, F., Brugnolo, A., Girtler, N., Picco, A., ... Nobili, F. (2017). Prediction of cognitive worsening in de novo Parkinson's disease: Clinical use of biomarkers. *Movement Disorders*, 32(12), 1738–1747.
<https://doi.org/10.1002/mds.27190>
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., & Hyman, B. T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42(3), 631–631. <https://doi.org/10.1038/186476a0>
- Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., Sorpresi, F., Frisoni, G. B., & Rossini, P. M. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2355–2364. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.029>
- Babiloni, C., Triggiani, A., Maestú, F., Pineda-Pardo, J. A., Chigozie Ifeakor, E., Lizio, R., ... Del Percio, C. (2016). Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. *Frontiers in Neuroscience* | *Www.Frontiersin.Org*, 10, 47.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00047>
- Blinowska, K., & Durka, P. (2006). Electroencephalography (EEG). In *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780471740360.ebs0418>
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofrj, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131(3), 690–705. <https://doi.org/10.1093/brain/awm322>

- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
- Braak, H., Tredici, K. D., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., Braak, E., & others. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458002000659>
- Brenner, R. P., Reynolds, C. F., & Ulrich, R. F. (1988). Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects, (1), 110–117.
- Bylsma, F. W., Peyser, C. E., Folstein, S. E., Ross, C., & Brandt, J. (1994). EEG power spectra in huntington's disease: Clinical and neuropsychological correlates. *Neuropsychologia*, 32(2), 137–150. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90001-9)
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Belden, C. M., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E. D., Sabbagh, M. N., ... Adler, C. H. (2015). Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(1), 117–124. <https://doi.org/10.3233/JPD-140480>
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., ... Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(6), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.01.003>
- Caviness, J. N., Utianski, R. L., Hentz, J. G., Beach, T. G., Dugger, B. N., Shill, H. A., ... Adler, C. H. (2016). Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts. *European Journal of Neurology*, 23(2), 387–392. <https://doi.org/10.1111/ene.12878>
- Coben, L. A., Danziger, W., & Storandt, M. (1985). A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 61(2), 101–112. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91048-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91048-X)

- Cozac, V. V., Gschwandtner, U., Hatz, F., Hardmeier, M., Rüegg, S., & Fuhr, P. (2016). Quantitative EEG and cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2016(d). <https://doi.org/10.1155/2016/9060649>
- Czigler, B., Csikós, D., Hidasi, Z., Anna Gaál, Z., Csibri, É., Kiss, É., ... Molnár, M. (2008). Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients - Power spectrum and complexity features. *International Journal of Psychophysiology*, 68(1), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.11.002>
- Dauwels, J., Srinivasan, K., Ramasubba Reddy, M., Musha, T., Vialatte, F. B., Latchoumane, C., ... Cichocki, A. (2011). Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: Two sides of the same coin? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/539621>
- Dauwels, J., Vialatte, F., Musha, T., & Cichocki, A. (2010). A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *NeuroImage*, 49(1), 668–693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.056>
- De Tommaso, M., De Carlo, F., Difruscolo, O., Massafra, R., Sciruicchio, V., & Bellotti, R. (2003). Detection of subclinical brain electrical activity changes in Huntington's disease using artificial neural networks. *Clinical Neurophysiology*, 114(7), 1237–1245. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00074-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00074-9)
- Drubin, D. G., & Kirschner, M. W. (1986). Tau protein in living cells. *J Cell Biol*, 103(6), 2739–2746. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2739>
- Duthey, B. (2013). *Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias*. Retrieved from https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006–1006. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>
- Gawel, M., Zalewska, E., Szmidt-Sałkowska, E., & Kowalski, J. (2009). The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283(1–2), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.332>

- Greenblatt, R. E., Pflieger, M. E., & Ossadtchi, A. E. (2012). Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data. *Journal of Neuroscience Methods*, 207(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.02.025>
- Grundke-iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Bindert, L. I. (1986). Bhagvata MahÁpuraÆa, 83(July), 4913–4917. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4913>
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer’s disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184–185. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1566067>
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Hassan, M., Chaton, L., Benquet, P., Delval, A., Leroy, C., Plomhause, L., ... Dujardin, K. (2017). Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson’s disease. *NeuroImage: Clinical*, 14, 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.002>
- Hornero, R., Abásolo, D., Escudero, J., & Gómez, C. (2009). Non-linear analysis of EEG and MEG in patients with Alzheimer’s disease. *Royal Soc Philos T R Soc A*, 367(1887), 317–336.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Ibáñez, C., Simó, C., Barupal, D. K., Fiehn, O., Kivipelto, M., Cedazo-Mínguez, A., & Cifuentes, A. (2013). A new metabolomic workflow for early detection of Alzheimer’s disease. *Journal of Chromatography A*, 1302, 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.06.005>
- Iqbal, K., Del C. Alonso, A., Chen, S., Chohan, M. O., El-Akkad, E., Gong, C. X., ... Grundke-Iqbal, I. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1739(2), 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008>

- Jelles, B., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Jonkman, E. J., da Silva, F. H. L., & Stam, C. J. (2008). Global dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease: Frequency-specific changes of functional interactions. *Clinical Neurophysiology*, 119(4), 837–841. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.12.002>
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. ., E., D.-D., V.G.H., E., M.N., S., ... Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77(2), 118–124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224af8d>
- Klem, G., Luders, H., Jasper, H., & Elger, C. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 371–375. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1–2), 61–100. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(96\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00057-8)
- Kumar, J. S., & Bhuvaneswari, P. (2012). Analysis of electroencephalography (EEG) signals and its categorization - A study. *Procedia Engineering*, 38, 2525–2536. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.06.298>
- Leuchter, A. F., Newton, T. F., Cook, I. A., Walter, D. O., Rosenberg-Thompson, S., & Lachenbruch, P. A. (1992). Changes in brain functional connectivity in alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain*, 115(5), 1543–1561. <https://doi.org/10.1093/brain/115.5.1543>
- Li, S.-H., & Li, X.-J. (2004). Huntingtin–protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends in Genetics*, 20(3), 146–154. <https://doi.org/10.1016/J.TIG.2004.01.008>
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A.-L. (1998). Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105–1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., & Bleaser, I. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY*, 23, 1148–1155.

<https://doi.org/10.1002/gps.2042>

Núñez, B. (2011). *EEG artifact detection*. PhD Thesis, Department of Cybernetics, ČVUT, Praha

Marcuse, L. V., Fields, M. C., Yoo, J. (2016) *Rowan's primer of EEG (Second edition)*. Elsevier, New York, NY, USA.

Millett, D., Coutin-Churchman, P., & Stern, J. M. (2015). *Basic Principles of Electroencephalography. Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00007-5>

Morita, A., Kamei, S., & Mizutani, T. (2011). Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(4), 384–387. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182273211>

Morita, A., Kamei, S., Serizawa, K., & Mizutani, T. (2009). The relationship between slowing EEGs and the progression of parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 26(6), 426–429. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181c2bce6>

Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5>

Neufeld, M. Y. Blumen, S, Aitkin, I, Parmet, Y. Korczyn, A. . (1994). EEG Frequency Analysis in Demented and Nondemented Parkinsonian Patients.

Nimmrich, V., Draguhn, A., & Axmacher, N. (2015). Neuronal Network Oscillations in Neurodegenerative Diseases. *NeuroMolecular Medicine*, 17(3), 270–284. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8355-9>

Painold, A., Anderer, P., Holl, A. K., Letmaier, M., Saletu-Zyhlarz, G. M., Saletu, B., & Bonelli, R. M. (2010). Comparative EEG mapping studies in Huntington's disease patients and controls. *Journal of Neural Transmission*, 117(11), 1307–1318. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0491-7>

- Painold, A., Anderer, P., Holl, A. K., Letmaier, M., Saletu-Zyhlarz, G. M., Saletu, B., & Bonelli, R. M. (2011). EEG low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 258(5), 840–854. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5852-5>
- Paulsen, J., Ready, R., & Hamilton, J. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Health (San Francisco)*, 5, 310–314. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.3.310>
- Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., ... Hayden, M. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: The Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(8), 874–880. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128728>
- Paulsen, J. S., Magnotta, V. A., Mikos, A. E., Paulson, H. L., Penziner, E., Andreasen, N. C., & Nopoulos, P. C. (2006). Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biological Psychiatry*, 59(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.003>
- Penttilä, M., Partanen, J. V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1985). Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(1), 1–6. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)90942-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)90942-3)
- Piano, C., Mazzucchi, E., Bentivoglio, A. R., Losurdo, A., Calandra Buonauro, G., Imperatori, C., ... Della Marca, G. (2017). Wake and Sleep EEG in Patients with Huntington Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(1), 60–71. <https://doi.org/10.1177/1550059416632413>
- Poil, S. S., de Haan, W., van der Flier, W. M., Mansvelder, H. D., Scheltens, P., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(OCT), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00058>
- Ponomareva, N., Klyushnikov, S., Abramychева, N., Malina, D., Scheglova, N., Fokin, V., ... Illarioshkin, S. (2014). Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 344(1–2), 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.035>
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., ... Reisberg, B.

- (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging*, 27(3), 471–481. <https://doi.org/10.12911/22998993/89650>
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Reisberg, B., Almas, M., Alper, K., & Cancro, R. (1994). Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 15(1), 85–90. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(94\)90147-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(94)90147-3)
- Reiner, A., Albin, R. L., Anderson, K. D., D'amato, C. J., Penney, J. B., & Young, A. B. (1988). *Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease (enkephalin/substance P/globus pallidus/substantia nigra/chorea)*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (Vol. 85). Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Anton_Reiner/publication/20698716_Differential_loss_of_striatal_projection_neurons_in_HD/links/0046351ff048fd583f000000.pdf
- Rosenblatt, A., & Leroi, I. (2000). Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*, 41(1), 24–30. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(00\)71170-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(00)71170-4)
- Růžička, E. (2006). Parkinsonova nemoc. *Čes a slov Neurol Neurochir*, 69/102, 241–258.
- Selkoe, D. J. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6(4), 487–498. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90052-2)
- Serizawa, K., Kamei, S., Morita, A., & Hara, M. (2008). Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 25(6), 361–366. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2009444939>
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Pääkkönen, A., & Riekkinen, P. (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(3), 159–165. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90134-P](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90134-P)
- Soininen, H., Partanen, J., Pääkkönen, A., Koivisto, E., & Riekkinen, P. J. (1991). Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's

- disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 83(2), 133–136.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1991.tb04662.x>
- Spehlmann, R., & Norcross, K. (1982). Cholinergic mechanisms in the production of focal cortical slow waves 1 Neurology Service , VA Lakeside Medical Center , 333 East Huron Street , Chicago (IL 60611 , USA), and Departments of Neurology and Pharmacology , Northwestern University Medical Sc, 38, 109–110.
- Stam, C. J., Van Der Made, Y., & Pinjenburg, Y. A. L. (2003). EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzhemers disease. *Acta Neurol Scand*, 108, 90–96.
- Streletz, L. J., Reyes, P. F., Zalewska, M., Katz, L., & Fariello, R. G. (1990). Computer analysis of EEG activity in dementia of the Alzheimer's type and Huntington's disease. *Neurobiology of Aging*, 11(1), 15.
- Trambaiolli, L. R., Lorena, A. C., Fraga, F. J., Kanda, P. A. M. K., Nitrini, R., & Anghinah, R. (2011). Does EEG Montage Influence Alzheimer's Disease Electroclinic Diagnosis? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 1–6.
<https://doi.org/10.4061/2011/761891>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155–168.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020>
- Van Der Hiele, K., Jurgens, C. K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H. A. M., Witjes-Ané, M. N. W., Roos, R. A. C., ... Middelkoop, H. A. M. (2007). Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease. *Movement Disorders*, 22(5), 690–695. <https://doi.org/10.1002/mds.21390>
- van Diessen, E., Numan, T., van Dellen, E., van der Kooi, A. W., Boersma, M., Hofman, D., ... Stam, C. J. (2015). Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1468–1481. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.018>
- Vonsattel, J. P., & DiFiglia, M. (1998). Huntington disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(5), 369–384. <https://doi.org/10.1097/00005072-199805000-00001>

- Williams-Gray, C., & Paul, W. (2018). Parkinson's disease. *Neuromethods*, 138, 139–181. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7880-9_5
- Winkler, I., Haufe, S., & Tangermann, M. (2011). Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and Brain Functions*. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-30>
- Wyant, K. J., Ridder, A. J., & Dayalu, P. (2017). Huntington's Disease—Update on Treatments. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(4). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
- Yacoubian, T. A. (2016). *Neurodegenerative Disorders: Why Do We Need New Therapies? Drug Discovery Approaches for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Alzheimer's Disease*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802810-0.00001-5>